

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

10/539528

REC'D PCT/PTO 17 JUN 2005

WIPO

PCT



EP03/13924

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)
**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**
Aktenzeichen: 102 59 509.7

Anmeldetag: 19. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber: Günther Beisel, Monheim/DE

Bezeichnung: Mittel mit retardierter Stofffreisetzung

IPC: A 23 L, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 09. Januar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
 Im Auftrag

Hoib

Mittel mit retardierter Stofffreisetzung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel mit retardierter Freisetzung insbesondere von Nähr- und/oder Wirkstoffen, dass sich zur Erzeugung einer Gewichtsreduktion, 5 insbesondere für den Einsatz in Diätprogrammen, beispielsweise für die Formulardiät, und/oder darüber hinaus zur Verwendung in medizinischen Retardmitteln eignet.

Es sind zahlreiche Versuche unternommen worden, auf medikamentösem Weg 10 überflüssige Fettanreicherungen im menschlichen Körper abzubauen beziehungsweise deren Entstehung zu verhindern. Es gibt z.B. sogenannte Appetitzügler, die den Körper auf biochemischem Weg eine Abneigung zur Nahrungsaufnahme zu suggerieren versuchen. Diese Mittel haben zum Teil erhebliche schädliche Nebenwirkungen.

15 Neben den zahlreichen bekannten Diätvorschlägen gibt es auch mechanische und elektromechanische Mittel, mit denen ein gezielter Fettabbau beziehungsweise Muskelaufbau erfolgen soll. Die Wirkung solcher Mittel ist jedoch sehr zweifelhaft.

20 Aus der DE 4025912 ist ein Mittel zur oralen Einnahme bekannt, das aus einem im Magen lösbarer und den Inhalt freigebenden Behälter besteht. Dieser ist mit einem Stoff gefüllt, der nach seinem Freisetzen im Magen sein Volumen vergrößert und dadurch dem Körper ein Sättigungsgefühl suggeriert. Nachteil dieses Sättigungsmittels ist, daß die Gefahr von Darmverschlüssen besteht.

25 Ferner sind aus DE 199 42 417 schwammartige Zubereitungen mit stabil vernetzten Querverbindungen bekannt, die im Magen ihr Volumen vergrößern und so ein Sättigungsgefühl hervorrufen. Jedoch erfordert die Herstellung dieser Zubereitungen zusätzliche Verfahrensschritte zur Einführung stabiler Quervernetzungen.

30 Aufgrund des ständig steigenden Gesundheitsbewußtseins ist jedoch eine weitere Verbesserung von Mitteln zur Erzeugung der Gewichtsreduktion insbesondere für den Einsatz in Diätprogrammen (z.B. Formulardiät) von hoher medizinischer und wirtschaftlicher Relevanz.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein verbessertes Mittel zur oralen Einnahme zur Verfügung zu stellen, das eine höhere Magenverweilzeit aufweist als bekannte Mittel seiner Art und dadurch zu einer effektiveren Gewichtsreduktion führt.

- 5 Ferner sollte es zur Gewichtsreduzierung unter gleichzeitiger Regulierung der Nährstoffaufnahme und/oder Abgabe von Wirkstoffen geeignet sein, da Gewichtsreduktionen in der Regel mit einem Nährwertverlust und gesundheitlichen Risiken, die eine medikamentöse Behandlung erforderlich machen können, einhergehen können. Darüber hinaus ist eine einfache Herstellung aus preiswerten
- 10 Rohstoffen wünschenswert, die keine gesundheitlichen Risiken in sich bergen.

Die vorliegende Aufgabe wird durch ein Mittel enthaltend wenigstens eine Verbindung, die quellfähig ist, und Nährstoffe oder Wirkstoffe oder Gemische von Nähr- und Wirkstoffen enthält, die im Magen retardiert freigegeben werden, gelöst.

- 15 Als Verbindungen, die erfindungsgemäß quellfähig sein müssen, ist bevorzugt der Einsatz von anionischen Polymeren. Hierzu zählen vorzugsweise Polysaccharide, insbesondere Polyuronsäure-haltige sowie niederveresterte Polysaccharide. Besonders bevorzugt sind Alginsäuren, deren Derivate und Salze (Alginat). Aber
- 20 auch alle anderen Uronsäure-haltigen Verbindungen können erfindungsgemäß zum Einsatz kommen. Erfindungsgemäß bevorzugt ist ferner der Einsatz von Cellulose oder Cellulosederivaten. Denkbar ist die Verwendung von synthetischen oder halbsynthetischen Cellulosederivaten, wie z.B. Carboxymethylcellulose oder von Polyacrylaten.

- 25 Unter Cellulose sind wasserunlösliche Polysaccharide der Bruttozusammensetzung $(C_6H_{10}O_5)_n$ zu verstehen. Genauer gesagt handelt es sich um ein isotaktisches β -1,4-Polyacetal von Cellobiose (4-O- β -D-Glucopyranosyl-D-glucose).

- 30 Als Cellulosederivate werden im allgemeinen durch polymeranaloge Reaktionen chemisch modifizierte Cellulosen definiert. Sie umfassen sowohl Produkte, bei denen ausschließlich, z.B. über Veresterungs- und/oder Veretherungsreaktionen, Hydroxy-Wasserstoffatome der Anhydroglucose-Einheiten der Cellulose durch organische oder anorganische Gruppen substituiert sind, als auch solche, die unter formalem

Austausch von Hydroxy-Gruppen der natürlichen Polymeren gegen funktionelle Gruppen, die nicht über ein Sauerstoffatom gebunden sind (z.B. Desoxycellulosen) bzw. über intramolekulare Wasserabspaltung (Anhydrocellulosen, Cellulosen) oder Oxidationsreaktionen (Aldehyd-, Keto- und Carboxycellulosen) gebildet werden.

- 5 Auch Produkte, die unter Spaltung der C₂,C₃-Kohlenstoff-Bindung der Anhydroglucose-Einheiten anfallen (Dialdehyd- u. Dicarboxycellulosen), bei denen also die für die Cellulose charakteristischen Monomereinheit nicht mehr in Takt ist, werden zu den Cellulosederivaten gerechnet. Cellulosederivate sind auch über andere Reaktionen zugänglich, z.B. über Vernetzung- oder Propfcopolymerisations-
- 10 Reaktionen.

Erfindungsgemäß vorteilhaft ist der Einsatz von Cellulose oder Cellulosederivaten in Gemisch mit Pektinen. Ebenso sind Mischung enthaltend Alginäure oder deren Derivate und Pektine bevorzugt.

- 15 Alginäure ist eine lineare Polyuronsäure aus wechselnden Anteilen von D-Mannuronsäure und L-Guluronsäure, die durch β -glykosidische Bindungen miteinander verknüpft sind, wobei die Carboxylgruppen nicht verestert sind. Ein Molekül Alginäure kann sich aus etwa 150-1050 Uronsäure-Einheiten
- 20 zusammensetzen, wobei das durchschnittliche Molekulargewicht in einem Bereich von 30-200 kDa variieren kann.

- 25 Das Polysaccharid Alginäure ist ein Bestandteil der Zellwänden von Braunalgen. Der Anteil der Alginäure an der Trockenmasse der Algen kann hierbei bis zu 40% ausmachen. Die Gewinnung der Alginäure erfolgt durch alkalische Extraktion mit an sich bekannten Methoden gemäß dem Stand der Technik. Die resultierende pulverförmige Alginäure ist somit rein pflanzlich und weist eine hohe Biokompatibilität auf. Sie kann unter Bildung hochviskoser Lösungen die 300-fache Menge ihres Eigengewichtes an Wasser aufnehmen. In Gegenwart von
- 30 mehrwertigen Kationen bildet Alginäure sogenannte Gele. Die Bildung von Alginatgelen in Gegenwart zweiwertiger Kationen, wie Calcium oder Barium, sind bei Shapiro I., et al. (Biomaterials, 1997, 18: 583-90) beschrieben. Letzteres ist aufgrund seiner Toxizität für den Einsatz in Biomedizin jedoch nicht geeignet. Neben Calcium-Chlorid liefert auch Calcium-Glukonat geeignete zweiwertige Kationen. Denkbar ist

auch der Einsatz von Magnesium-Salzen oder eine Mischung verschiedener physiologisch unbedenklicher zweiseitiger Kationen.

5 Als niederveresterte Polysaccharide kommen niederveresterte Pektine, Xanthan, Tragant, Chondroitsulfat vorzugsweise zum Einsatz.

Hinsichtlich der niederveresterten Polymere ist der Einsatz niederveresterter Pektine erfindungsgemäß besonders bevorzugt. Pektine bestehen aus Ketten von α -1,4-glykosidisch verbundenen Galakturonsäure-Einheiten, deren Säuregruppen zu 20-10 80% mit Methanol verestert sind. Man unterscheidet zwischen hochveresterten (> 50%) und niedrigveresterten (< 50%) Pektinen. Die Molmasse variiert zwischen 10-500 kDa. Die Gewinnung von Pektinen erfolgt durch saure Extraktion mit an sich bekannten Methoden gemäß dem Stand der Technik aus den inneren Anteilen von Citrusfruchtschalen, Obstresten oder Zuckerrübenschneidern. Die 15 resultierenden Pektine (Apfel-Pektin, Citrus-Pektin) sind somit rein pflanzlich und weisen eine hohe Biokompatibilität auf. Sie können unter Wasseraufnahme Gele bilden.

20 Bekannt ist der Einsatz von Pektin in Gegenwart zweiseitiger Kationen, wie Calcium oder Barium. Letzteres ist auch hier aufgrund seiner Toxizität für den Einsatz in Biomedizin jedoch nicht geeignet. Neben Calcium-Chlorid liefert auch Calcium-Glukonat geeignete zweiseitige Kationen. Denkbar ist auch der Einsatz von Magnesium-Salzen oder eine Mischung verschiedener physiologisch unbedenklicher zweiseitiger Kationen.

25

Der erfindungsgemäße Einsatz von Pektinen zeichnet sich in vorteilhafter Weise dadurch aus, daß diese cholesterinsenkende Eigenschaften besitzen. Diese Eigenschaft ist im Sinne der vorliegenden Erfindung von Vorteil, da Übergewicht in der Regel mit einem erhöhten Cholesterinspiegel einhergeht.

30

Das erfindungsgemäße Mittel enthält ferner essentielle Nährstoffe sowie Vitamine und Spurenelemente. Als Nährstoffe kommen insbesondere Vitamine, Aminosäuren, Mineralstoffe und Spurenelemente in Betracht.

Das erfindungsgemäße Mittel eignet sich damit insbesondere für Diäten unter Gewährleistung einer vollständigen Ernährung (Formulardiät). Das erfindungsgemäße Mittel enthält einerseits sämtliche Nährstoffe und andererseits wird durch die quellfähigen Verbindungen ein Sättigungseffekt, insbesondere bei erweitertem Magen erreicht.

Unter „Wirkstoffen“ sind beispielsweise Vitamine, Spurenelemente oder Arzneiwerkstoffe zu verstehen. Folgende Substanzen sind beispielhaft aufgezählt, die jedoch nicht limitierend für die vorliegende Erfindung sind:

Unter Arzneiwerkstoff im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen oder biologischen Wirkung zu verstehen. Im folgenden sind Beispiele für erfindungsgemäße wirkstoffhaltige Formulierungen aus unterschiedlichen therapeutischen Klassen wiedergegeben, die jedoch nicht limitierend für die vorliegende Erfindung sind.

Beispiele für ACE-Hemmer sind: Benazepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolopril.

20

Beispiele für Analeptika sind: Almitrin, Amiphenazol, Coffein, Doxapram, Etamivan, Fominoben, Metamfetamin, Nicethamid, Pentetrazol.

25

Beispiele für Analgetika (Opiode) sind: Alfentanil, Buprenorphin, Cetobemidon, Dextromorramid, Dextropropoxyphen, Fentanyl, Flupirtin, Hydromorphon, Levomethadon, Levorphanol, Meptazinol, Morphin, Nalbuphin, Oxycodon, Pentazocin, Pethidin, Piritramid, Tilidin, Tramadol.

30

Beispiele für Analgetika (Nicht -opioide) sind: Acetylsalicylsäure, Benzylmandelat, Bucetin, Ethenzamid, Ketorolac, Metamizol, Morazin, Paracetamol, Phenacetin, Phenazon, Propyphenazon, Salicylamid.

Beispiele für Anthelminthika sind: Albendazol, Diethylcarbamazin, Mebendazol, Praziquantel, Tiabendazol.

Beispiele für Antiallergika/Antihistaminika sind: Anatazolin, Astemizol, Azelastin, Bampipin, Brompheniramin, Buclizin, Carbinoxamin, Cetirizin, Chlorphenamin, Clemastin, Cyslizin, Cyproheptadin, Dimenhydratamin, Doxylamin, Fexofenadin, 5 Ketotifen, Loratadin, Mepyramin, Mizolastin, Nedrocromil, Oxatomid, Oxomemazin, Pheniramin, Phenyltoloxamin, Spagluminsäure, Terfenadin, Triprolidin.

Beispiele für Antiarrhythmmika sind: Ajmalin, Amiodaron, Aprindin, Chinidin, Disopyramid, Mexiletin, Procainamid, Propafenon, Tocainid.

10

Beispiele für Antibiotika/Chemotherapeutika sind: Amikacin, Gentamicin, Kanamycin, Paromomycin, Sisomicin, Streptomycin Tobramycin, Chloroquin, Halofantrin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Proguanil, Ethambutol, Isoniazid, Rifabutin, Rifampicin, Cefacetril, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefalotin, Cefamandol, 15 Cefazolin, Cefixim, Cefmenoxim, Cefoperazon, Cefotaxim, Cefotetan, Cefotiam, Cefoxitin, Cefpodoxim (proxetil), Cefradin, Cefsulodin, Ceftazidim, Ceftizoxim, Ceftriaxon, Cefuroxim (axetil), Latamoxef, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Enoxacin, Nalidixinsäure, Norfloxacin, Ofloxacin, Pipemidsäure, Rosoxacin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin, Amoxicillin, Ampicillin, Apalcillin, Azidocillin, Azlocillin, 20 Bacampicillin, Benzylpenicillin, Carbenicillin, Carindacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin, Mezlocillin, Oxacillin, Phenoxymethypenicillin, Piperacillin, Pivampicillin, Propicillin, Ticarcillin, Colistin, Teicoplanin, Vancomycin, Cotrimoxazol, Sulfametoxydiazin, Doxycyclin, Oxytetracylin, Tetracyclin, Atovaquon, Chloramphenicol, Fosfomycin, Imipenem, Metronidalzol, Nitrofurantoin, Pentamidin, Taurolidin, Trimethoprim.

25

Beispiele für Antidepressiva sind: Amitriptylin, Amitriptylinoxid, Clomipramin, Desipramin, Dibenzepin, Dosulepin, Doxepin, Fluoxetin, Fluvoyamin, Imipramin, Lithiumsalze, Maprotilin, Nomifensin, Opipramol, Oxitriptan, Tranylcypromin, Trimipramin, Tryptophan.

30

Beispiele für Antidiabetika / Antihypoglykämika sind: Acarbose, Carbutamid, Chlorpropamid, Glibenclamid, Glibornurid, Gliclazid, Glimepirid, Glipizid, Gliquidon, Glisoxepid, Glymidin, Guar, Insulin, Metformin, Tolazamid, Tolbutamid.

Beispiele für Antidiarrhoika sind: Difenoxin, Diphenoxylat, Loperamid, Petin, Tannin.

Beispiele für Antidota sind: Flumazenil, Naloxon, Naltrexon.

5 Beispiele für Antiemetika sind: Alizaprid, Betahistin, Thiethylperazin.

Beispiele für Antiepileptika sind: Barbexacion, Carbamazepin, Ethosuximid, Lamotrigin, Mepacrin, Mesuximid, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Sultiam, Trimethadion, Valproinsäure, Vigabatrin.

10

Beispiele für Antifibrinolytika sind: Aminocapronsäure, 4-(Aminomethyl)benzoësäure, Tranexamsäure.

15 Beispiele für Antihypertensiva sind: Clonidin, Diazoxid, Doxazosin, Guanethidin, Hydralazin, Methyldopa, Moxonidin, Nitroprussidnatrium, Phentolamin, Prazosin, Reserpin, Tiamenidin, Urapidil.

20

Beispiele für Antihypotonika sind: Dihydroergotamin, Dobutamin, Dopamin, Etilefrin, Norepinephrin, Norfennefrin.

25

Beispiele für Antikoagulantia sind: Acenocoumarol, Dalteparin natrium, Enoxaparin, Heparin, Heparinoide Hirudin, Lepirudin, Nadroparin, Parnaparin, Phenprocoumon, Reviparin, Tinzaparin, Warfarin.

Beispiele für Antimykotika sind: Amorolfin, Amphotericin B, Bifonazol, Chlormidazol, Ciclopiroxolamin, Clotrimazol, Croconazol, Econazol, Fenticonazol, Fluconazol, Griseofulvin, Isoconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Miconazol, Naftifin, Naystatin, Omoconazol, Oxiconazol, Terbinafin, Terconazol, Tioconazol, Tolnaftat.

30 Beispiele für Antirheumatika sind: Acemetacin, Azapropazon, Benorilat, Bumadizon, Carprofen, Cholinsalicylat, Diclofenac, Diflunisal, Etofenamat, Felbinac, Fenbufen, Fenoprofen, Flufenaminsäure, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Isoxicam, Ketoprofen, Lonazolac, Mefenaminsäure, Meloxicam, Mofebutazon, Nabumeton, Naproxen, Nifenazon, Nifluminsäure, Oxyphenbutazon, Phenylbutazon, Piroxicam,

10 Pirprofen, Proglumetacin, Pyrazinobutazon, Salsalat, Sulindac, Suxibuzon, Tenoxicam, Tiaprofensäure, Tolmetin, Auranofin, Aurothioglucose, Aurothiomalat, Aurothioplypeptid, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Penicillamin, Ademetionin, Benzydamin, Bufexamac, Famprofazon, Glucosamin, Oxaceprol.

5

Beispiele für Antitussiva sind: Benproperin, Butamirat, Butetamat, Clobutinol, Clofedanol, Codein, Dextromethorphan, Dihydrocodein, Hydrocodon, Isoaminil, Natriumdibunat, Noscapin, Oxeladin, Pentoxyverin, Pholcodin, Pipazetat.

10

Beispiele für Appetitzügler sind: Amfepramon, Fenfluramin, Fenproporex, Levopropylhexedrin, Mazindol, Mefenorex, Metamfepramon, Norephedrin, Norpseudoephedrin.

15 Beispiele für Beta-Rezeptorenblocker sind: Acebutolol, Alprenolol, Atenolol, Betaxolol, Bisoprolol, Bopindolol, Bupranolol, Carvedilol, Celiprolol, Labetalol, Levobunolol, Mepindolol, Metipranolol, Metoprolol, Nadolol, Oxprenolol, Penbutolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol.

20 Beispiele für Bronchospasmolytika / Antiasthmatika sind: Bambuterol, Carbuterol, Clenbuterol, Epinephrin, Fenoterol, Hexoprenalin, Ipratropiumbromid, Isoetarin, Orciprenalin, Oxitropiumbromid, Pirbuterol, Procaterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin, Theophyllin, Tolubuterol.

25 Beispiele für Calciumantagonisten sind: Amlodipin, Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nilvadipin, Nitrendipin, Nisoldipin, Verapamil.

Beispiele für Cholagoga sind: Anetholtrithion, Azintamid, Chenodeoxycholsäure, Dehydrocholsäure, Hymecromon, Piprozolin, Ursodeoxycholsäure.

30

Beispiele für Cholinergika / Cholinolytika sind: Aceclidin, Acetylcholin, Carbachol, Cyclopentolat, Distigmin, Edrophonium, Emepronium, Homatropin, Methanthelin, Neostigmin, Pilocarpin, Propanthelin, Propiverin, Pyridostigmin, Tropicamid.

Beispiele für Diuretika sind: Acetazolamid, Amilorid, Béndroflumethiazid, Bumetanid, Chlorothiazid, Chlortalidon, Clopamid, Etacrynsäure, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Triamteren, Xipamid.

5 Beispiele für Durchblutungsfördernde Mittel / Nootropika sind: Buflomedil, Buphenin, Dextran 40, Dihydroergotoxin, Iloprost, Meclofenoxat, Nicergolin, Nicotinsäure, Pentifyllin, Piracetam, Piribedil, Pyritinol, Tolazolin, Viquidil.

10 Beispiele für Enzyme / Inhibitoren / Transportproteine sind: Antithrombin III, Aprotinin, Carnitin, Clavulansäure, Dornase alfa, Sulbactan.

Beispiele für Expektorantia sind: Acetylcystein, Ambroxol, Bromhexin, Carbocistein, Colfosceril, Surfactant (aus Rinderleber), Surfactant (aus Schweinelunge).

15 Beispiele für Gichtmittel sind: Allopurinol, Benzbromaron, Colchicin, Probenecid, Sulfinpyrazon.

Beispiele für Glukokortikoide sind: Betamethason, Budesonid, Cloprednol, Cortison, Dexamethason, Flunisolid, Fluticasone, Hydrocortison, Methylprednisolon, 20 Paramethason, Prednisolon, Prednison, Prednyliden, Triamcinolon.

Beispiele für Hämostyptika sind: Adrealon, Blutgerinnungsfaktor VII, Blutgerinnungsfaktor VIII, Blutgerinnungsfaktor IX, Blutgerinnungsfaktor XIII, Carbazochrom, Etamsylat, Fibrinogen, Kollagen, Menadiol, Menadion, Protamin, 25 Somatostain, Thrombin, Thromboplastin.

Beispiele für Hypophysen-/Hypothalamus-Hormone und - Hemmstoffe sind: Argipressin, Choriongonadotrophin, Desmopressin, Felypressin, Gonadorelin, Lypressin, Menotropin, Omnipressin, Quinagolid, Terlipressin, Thyrotrophin.

30

Beispiele für Immuntherapeutika und Zytokine sind: Aldesleukin, Azathioprin, BCG, Ciclosporin, Filgrastim, Interferon alfa, Interferon beta, Interleukin-2, Muromonab-CD3, Tacrolimus, Thymopentin, Thymostimulin.

Beispiele für Kardiaka sind: Acetyldigitoxin, Acetylödiagoxin, Convallatoxin, Digitoxin, Digoxin, Gitoformat, Lanatosid, Meproscillarin, Metildigoxin, Pengitoxin, Peruvosid, Proscillarinidin, Strophanthin, Thevetin, Amrinon, Enoximon, Milrinon,

- 5 Beispiele für Koronarmittel sind: Carbocromen, Isosorbiddinitrat, Nitroglycerin, Pentaerythritoltetranitrat.

Beispiele für Laxantia sind: Bisacodyl, Dantron, Docusat, Glycerol, Lactulose, Magnesiumsulfat, Natriumpicosulfat, Natriumsulfat, Paraffinum subliquidum,

- 10 Phenolphthalein, Rizinusöl, Sorbitol.

Beispiele für Lebertherapeutika sind: Cholin, Citiolon, Myo-Inositol, Silymarin.

Beispiele für Lipidsenker sind: Acipimox, Bezafibrat, Clofibrat, Etofibrat, Fluvastatin,

- 15 Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin.

Beispiele für Lokalanästhetika sind: Articain, Benzocain, Bupivacain, Butanilicain, Chlorethan, Cinchocain, Cocain, Etidocain, Fomocain, Lidocain, Mepivacain, Myrtocain, Oxetacain, Oxybuprocain, Polidocanol, Prilocain, Procain, Proxymetacain,

- 20 Quinisocain, Tetracain.

Beispiele für Magen- /Darm-Mittel sind: Bismutsubcitrat, Bromoprid, Garbenoxolon, Cimetidin, Domperidon, Famotidin, Metoclopramid, Nizatidin, Omeprazol, Proglumid, Ranitidin, Roxatidin, Sucralfat, Sulfasalazin.

25

Beispiele für Migränemittel sind: Ergotamin, Lisurid, Naratriptan, Pizotifen, Sumatriptan, Zolmitriptan.

Beispiele für Muskelrelaxantia sind: Alcuronium, Atracurium, Baclofen, Carisoprodol,

- 30 Chlormezanon, Clostridiumtoxin botulinum Toxin A,

Beispiele für Nebenschilddrüsen-Therapeutika/Calciumstoffwechsel-Regulatoren sind: Clodronsäure, Dihydrotachysterol, Glandulae parathyreoidae, Pamidronsäure.

Beispiele für Neuroleptika sind: Benperidol, Chlorpromazin, Droperidol, Flugheanzin, Haloperidol, Melperon, Promethazin, Zuclopenthixol.

Beispiele für Parkinson-Mittel sind: Amantadin, Benserazid, Benzatropin, Biperiden, 5 Bornaprin, Bromocriptin, Cabergolin, Carbidopa, Dihydroergocriptin, Levodopa, Metixen, Pergolid, Pramipexol, Ropinirol, Tolcapon.

Beispiele für Psychostimulantia sind: Amfetaminil, Deanol, Fencamfamin, Fenetyllin, Kavain, Methylphenidat, Pemolin, Prolintan.

10

Beispiele für Schilddrüsen-Therapeutika sind: Carbimazol, Glandulae thyreoideae, Jod, Jodid, Levothyroxin, Liothyronin, Methylthiouracil, Perchlorat, Proloniumjodid, Propylthiouracil, Radio-Jod, Thiamazol.

15 Beispiele für Sedativa/Hypnotika sind: Amobarbital, Chloralhydrat, Clomethiazol, Glutethimid, Hexobarbital, Methaqualon, Methyprylon, Pentobarbital, Scopolamin, Secbutabarbital, Secobarbital, Vinylbital, Zolpidem, Zopiclon.

20 Beispiele für Sexualhormone sind: Chlorotrianisen, Clomifen, Clostebol, Cyproteron, Drostanolon, Epimestrol, Estradiol, Estriol, Estron, Ethinylestradiol, Flutamid, Fosfestrol, Konjugierte Estrogene, Medroxyprogesteron, Mesterolon, Mestranol, Metenolon, Methyltestosteron, Nandrolon, Oxymetholon, Polystyradiophosphat, Quinestrol, Stanozolol, Testosteron.

25 Beispiele für Spasmolytika sind: Atropin, Butylscopolamin, Flavoxat, Glycopyrronium, Mebeverin, Methylscopolamin, Oxybutynin, Tiropramid, Trospium.

Beispiele für Thrombozytenaggregationshemmer sind: Abciximab, Acetylsalicylsäure, Dipyridamol, Ticlopidin.

30

Beispiele für Transquillizer sind: Alprazolam, Bromazepam, Brotizolam, Buspiron, Camazepam, Chlordiazepoxid, Clobazam, Clonazepam, Clorazepat, Clotiazepam, Diazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Hydroxyzin, Ketazolam, Loprazolam, Lorazepam, Lormetazepam, Medazepam, Meprobamat, Metaciazepam, Midazolam,

Nitrazepam, Oxazepam, Oxazolam, Prazepam, Temazepam, Tetrazepam, Triazolam.

Beispiele für Urologika sind: Finasterid.

5

Beispiele für Varia sind: Dapiprazol, Diethyltoluamid, Liponsäure.

Beispiele für Venenmittel sind: Aescin, Calcium dobesilat, Cumarin, Diosmin, Rutosid, Troxerutin.

10

Beispiele für Virustatika sind: Acidlovir, Cidofovir, Didanosin, Famciclovir, Foscarnet, Ganciclovir, Lamivudin, Ritonavir, Zalcitabin, Zidovudin.

Beispiele für Vitamine sind: Alfacalcidol, Allithiamine, Ascorbinsäure, Biotin, 15 Calcifediol, Calcitriol, Colecalciferol, Cyanocobalamin, Ergocalciferol, Folsäure, Hydroxocobalamin, Nicotinamid, Pantothenäure, Phytomenadion, Pyridoxin, Retinol, Riboflavin, Thiamin, Tocopherol, Transcalcifediol.

Beispiele für Zytostatika sind: Aclarubicin, Altretamin, Aminoglutethimid, Amsacrin, 20 Asparaginase, Bleomycin, Buserelin, Busulfan, Carboplatin, Carmustin, Chlorambucil, Cladribin, Cisplatin, Cyclophosphamid, Cytarabin, Dacarbazine, Daunorubicin, Diethylstilbestrol, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposid, Fludarabin, Fluorouracil, Gemcitabin, Goserelin, Hydroxycarbamid, Idarubicin, Ifosfamid, Lomustin, Melphalan, Mercaptopurin, Mesna, Methotrexat, Miltefosin, Mitomycin, 25 Mitoxantron, Panorex, Paclitaxel, Plicamycin, Tamoxifen, Tegafur, Thiotepa, Tioguanin, Topotecan, Triptorelin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Zorubicin.

Das erfindungsgemäße Mittel kann auch weitere Hilfsstoffe enthalten.

30 Unter „Hilfsstoffen“ sind beispielsweise folgende Substanzen zu verstehen, die jedoch nicht limitierend für die vorliegende Erfindung sind: wasserunlösliche Hilfsstoffe oder Gemische davon, wie Lipide, u.a. Fettalkohole, z.B. Cetylalkohol, Stearylalkohol und Cetostearylalkohol; Glyceride, z.B. Glycerinmonostearat oder Gemische von Mono-, Di- und Triglyceriden pflanzlicher Öle; hydrierte Öle, wie

hydriertes Rizinusöl oder hydriertes Baumwollsamenöl; Wachse, z.B. Bienenwachs oder Carnaubawachs; feste Kohlenwasserstoffe, Z.B. Paraffin oder Erdwachs; Fettsäuren, z.B. Stearinsäure; gewisse Cellulosederivate, z.B. Ethylcellulose oder Acetylcellulose; Polymere oder Copolymere, wie Polyalkylene, z.B. Polyäthylen,
5 Polyvinylverbindungen, z.B. Polyvinylchlorid oder Polyvinylacetat, sowie Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymere und Copolymere mit Crotonsäure, oder Polymere und Copolymere von Acrylaten und Methacrylaten, z.B. Copolymerisate von Acrylsäureester und Methacrylsäuremethylester; oder Tenside, wie z.B. Polysorbat 80 oder Docusat.

10

Außer den genannten Hilfsstoffen und Wirkstoffen kann das erfindungsgemäße Mittel zusätzlich Füll-, Spreng-, Binde- und Gleitmittel sowie Trägerstoffe enthalten, die auf die Wirkstoffabgabe keinen entscheidenden Einfluß haben. Beispiele sind u.a. Bentonit (Aluminiumoxid-Siliciumoxid-hydrat), Kieselsäure, Cellulose (üblicherweise mikrokristalline Cellulose) oder Cellulosederivate, z.B. Methylcellulose; Natriumcarboxymethylcellulose, Zucker, wie Lactose, Stärken, z.B. Maisstärke oder Derivate davon, z.B. Natriumcarboxymethylstärke, Stärkeleister, Phosphorsäuresalze, z.B. Di- oder Tricalcioumphosphat, Gelatine, Stearinsäure oder geeignete Salze davon, z.B. Magnesiumstearat oder Calciumstearat, Talk,
20 kollodiales Siliciumoxid und ähnliche Hilfsstoffe.

25

Das erfindungsgemäße Mittel weist die beschriebenen Verbindungen vorzugsweise in pulvelförmiger Ausführungsform auf. D.h., das Mittel kann als Adsorbat, Beadlet-Pulver, Granulat, Pellet, Extrudat und/oder Kombinationen davon vorliegen. Ebenso sind Einsatzformen denkbar, bei denen die Partikel beschichtet sind.

30

Die Herstellung der erfindungsgemäß vorzugsweise in Pulverform vorliegenden Mittel kann mit an sich bekannten Methoden erfolgen. Hierzu zählt beispielsweise die Herstellung von Sprühformulierungen. Ein einsetzbares Verfahren und Aggregat hierfür ist beispielsweise in der EP 0 074 050 B1 beschrieben.

Neben dieser Herstellungsart sind auch weitere Verfahrensvarianten denkbar. Hierzu zählen z.B. Sprühtrocknungsprozesse oder die Herstellung von Adsorbaten in Wirbelschichten.

5 Zur Herstellung eines pulverförmigen erfindungsgemäßen Mittels kann beispielsweise eine Lösung der niederveresterten Polymere in Wasser hergestellt und z.B. unter Zugabe von Calciumsalzen eingedickt werden. Durch Einarbeiten von Luft und ggf. nach Zugabe von Tensiden kann ein Gel oder Schaum erhalten werden. Durch Einfrieren und anschließendes Gefriertrocknen wird aus dem Alginatgel oder -schaum ein Trockengel oder Trockenschaum (Schwamm) hergestellt. Die Herstellung der weiteren Verbindungen, die erfindungsgemäß quellfähig sein müssen, kann in analoger Weise erfolgen.

10

Neben der Zugabe von anorganischen oder organischen Calciumsalzen, wie z.B. Calciumchlorid oder Calciumglukonat, ist auch die Verwendung von Magnesiumsalzen denkbar sowie von Mischungen verschiedener physiologisch unbedenklicher zweiseitiger oder dreiwertiger Kationen.

15

Der beschriebene Schaum kann aber ohne vorheriges Einfrieren oder Trocknen eingesetzt werden. Hierbei wird der Schaum in Form eines schwammartigen Materials, vorzugsweise in komprimierter Form eingenommen. Im Magen dehnt sich das schaumartige Material aus und bewirkt einen Sättigungseffekt. Derartige schaumartige Gebilde sind z.B. aus der DE 4025912 und DE 19942417 bekannt.

25 Die Herstellung von Granulaten kann dadurch erreicht werden, dass in einem Mischer Trägerstoffe und/oder sprühgetrocknete Pulver sowie ggf. Zuschlagsstoffe vorgelegt und durch Zugabe der Wirkkomponenten und/oder Binder und/oder Zuschlagsstoffe kompakte Granulate erzeugt werden. In diesem Verfahren vorzugsweise eingesetzte Mischer sind z.B. Schaufelmischer oder Pflugscharmischer. Die flüssigen Komponenten können beispielsweise aufgetropft oder aufgesprührt werden, so dass eine pastöse, klebrige Phase entsteht. Über geeignete Wahl der Drehzahl der Mischwerkzeuge und/oder schnelllaufenden 30 Messern wird die pastöse Phase verteilt und es entstehen kompakte Granulate. Sehr große Brocken werden durch Mischwerkzeuge und Messer zerteilt und andererseits feine Pulver agglomeriert. Durch Zugabe von Hüllschichten kann nachgeschaltet im Mischer bei geringerer Drehzahl der Mischwerkzeuge und stehenden Messer oder in einem bauartverwandten nachgeschalteten Mischer erfolgen.

Das erfindungsgemäße Mittel kann in verschiedenen üblichen Darreichungsformen hergestellt werden. So kann es beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, als Granulat oder Pulver oder anderen Ausgestaltungen vorliegen.

5

Das erfindungsgemäße Mittel kann zur Erzeugung eines Sättigungseffektes, zur Gewichtsreduktion und zur Regulierung des Cholesterinhaushalts eingesetzt werden.

10 Außerdem ist es zur Herstellung einer Zusammensetzung zur Erzeugung eines Sättigungseffektes, zur Gewichtsreduktion und zur Regulierung des Cholesterinhaushalts geeignet.

15 Ferner eignet sich das beschriebene Mittel zur retardierten Freisetzung von Nähr- oder Wirkstoffen oder Gemischen hiervon. Demgemäß können aus den beschriebenen Mitteln Zusammensetzungen zur retardierten Freisetzung von Nähr- oder Wirkstoffen oder Gemischen hiervon hergestellt werden.

20 Das erfindungsgemäße Mittel ermöglicht eine verbesserte Nährstoff- und/oder Wirkstoffaufnahme bei gleichzeitiger Erzielung einer Gewichtsreduktion. Sättigungseffekts. Die quellfähigen Verbindungen, die vorzugsweise in Form eines Gels ihre Wirkung entfalten, bewirken eine Ausfüllung des Magens, so daß ein Sättigungseffekt eintritt. Die in dem gequollenen Gelkörper eingeschlossenen Verbindungen (Nährstoffe und/oder Wirkstoffe) werden nach und nach, d.h. retardiert freigesetzt. Aufgrund dessen kann dem Körper aus dem den Magen ausfüllenden gequollenen Gelkörper fortwährend Nahrung zugeführt werden. D. h., solange ein Sättigungsgefühl durch den Gelkörper vorhanden ist, erhält der Körper gleichwohl Nahrung. Demgemäß kann das Mittel noch die Darmtätigkeit stimulierende Stoffe enthalten. Insbesondere kommen hier unverdauliche, jedoch die Darmtätigkeit lösende Stoffe, vorzugsweise pflanzliche Nahrungsbestandteile in Betracht. Beispiele hierfür sind Ballaststoffe. Um Krankheitssymptome vorzubeugen oder solche zu behandeln ist erfindungsgemäß darüber hinaus zugleich bei Einsatz von Wirkstoffen deren retardierte Freisetzung möglich. Erfindungsgemäß eignet sich das Mittel aber auch für die ausschließliche medizinische Verwendung, d.h. für jegliche Form von Retardmitteln.

In einer Variante der Erfindung erfolgt die Einnahme, nachdem das Mittel in Flüssigkeit angesetzt wurde. Durch Einröhren des Mittels erfolgt eine Vorquellung, die sich nach der Einnahme im Magen fortsetzt. Je nach dem Grad der Vorquellung 5 kann das eingerührte Mittel getrunken oder mittels eines Löffels eingenommen werden.

Die Vorquellung erfolgt vorzugsweise, indem 1-20 g., vorzugsweise 1-20 g., besonders bevorzugt 3-6 g der quellfähigen Verbindung in 100 bis 500 ml, 10 vorzugsweise 200 bis 400 ml, besonders bevorzugt 250 bis 350 ml Flüssigkeit eingerührt werden.

Die vorliegende Erfindung wird anhand der Figuren näher charakterisiert, die sich jedoch nicht limitierend auf die Erfindung auswirken.

15

Die Figur 1 zeigt den Einsatz von aus dem Stand der Technik bekannten Retardmitteln. Es ist deutlich zu erkennen, daß die Körper im gequollenen Zustand aufschwimmen. D.h., die bisher bekannten Mittel vermögen nicht den Magen auszufüllen.

20

In Figur 2 ist die Verwendung des erfindungsgemäßen Mittel dargestellt. In einem Gefäß wird das erfindungsgemäße Mittel eingerührt. Es bildet sich eine je nach Art und Menge des eingesetzten Mittels gelförmige oder flüssige Masse. Nachdem diese Masse eingenommen ist, entsteht im Magen ein Gelkörper 2, der diesen vollständig ausfüllt. Die in dem Gelkörper eingeschlossenen Stoffe 3 werden nach und nach in Richtung Magenausgang freigesetzt.

25

In Figur 3 ist dieser Vorgang der Freisetzung der Wirkstoffe 3 in Richtung Magenausgang dargestellt.

30

Ansprüche:

1. Mittel zur Erzeugung einer Gewichtsreduktion enthaltend wenigstens eine Verbindung, die quellfähig ist und Nähr- oder Wirkstoffe oder Gemische von Nähr- und Wirkstoffen enthält, die im Magen und Darm retardiert freigegeben werden.

5 2. Mittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die quellfähige Verbindung anionische Polymere enthält.

10 3. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als anionische Polymere Polysaccharide enthalten sind.

15 4. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass es Polyuronsäure-haltige Polysaccharide enthält.

20 5. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es als Polyuronsäure-haltige Polymere Alginäure oder deren Derivate oder Cellulose oder deren Derivate oder Gemische der genannten Verbindungen enthält.

6. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es als niederveresterte Polymere Pectine, Xanthan, Tragant, Chondroitinsulfat oder Gemische dieser Verbindungen enthält.

25 7. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass es als niederveresterte Polymere Pectine, Xanthan, Tragant, Chondroitinsulfat oder Gemische dieser Verbindungen enthält.

8. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es als Nährstoffe Vitamine, Aminosäuren, Mineralstoffe oder Spurenelemente enthält.

30 9. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoffe Vitamine, Spurenelemente oder Arzneiwickstoffe enthält.

10. Mittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines Pulvers vorliegt.

5 11. Verwendung eines Mittels gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Erzeugung eines Sättigungseffektes und zur Gewichtsreduktion.

12. Verwendung eines Mittels gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur retardierten Freisetzung von Nähr- oder Wirkstoffen oder Gemischen hiervon.

10 13. Verwendung eines Mittels gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung einer Zusammensetzung zur Erzeugung eines Sättigungseffekts und zur Gewichtsreduktion.

15 14. Verwendung eines Mittels gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung einer Zusammensetzung zur retardierten Freisetzung von Nähr- oder Wirkstoffen oder Gemischen hiervon.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur Erzeugung eines Sättigungseffektes und zur Gewichtsreduktion enthaltend wenigstens eine Verbindung, die quellfähig ist und Nährstoffe enthält.

Fig. 3

1/3

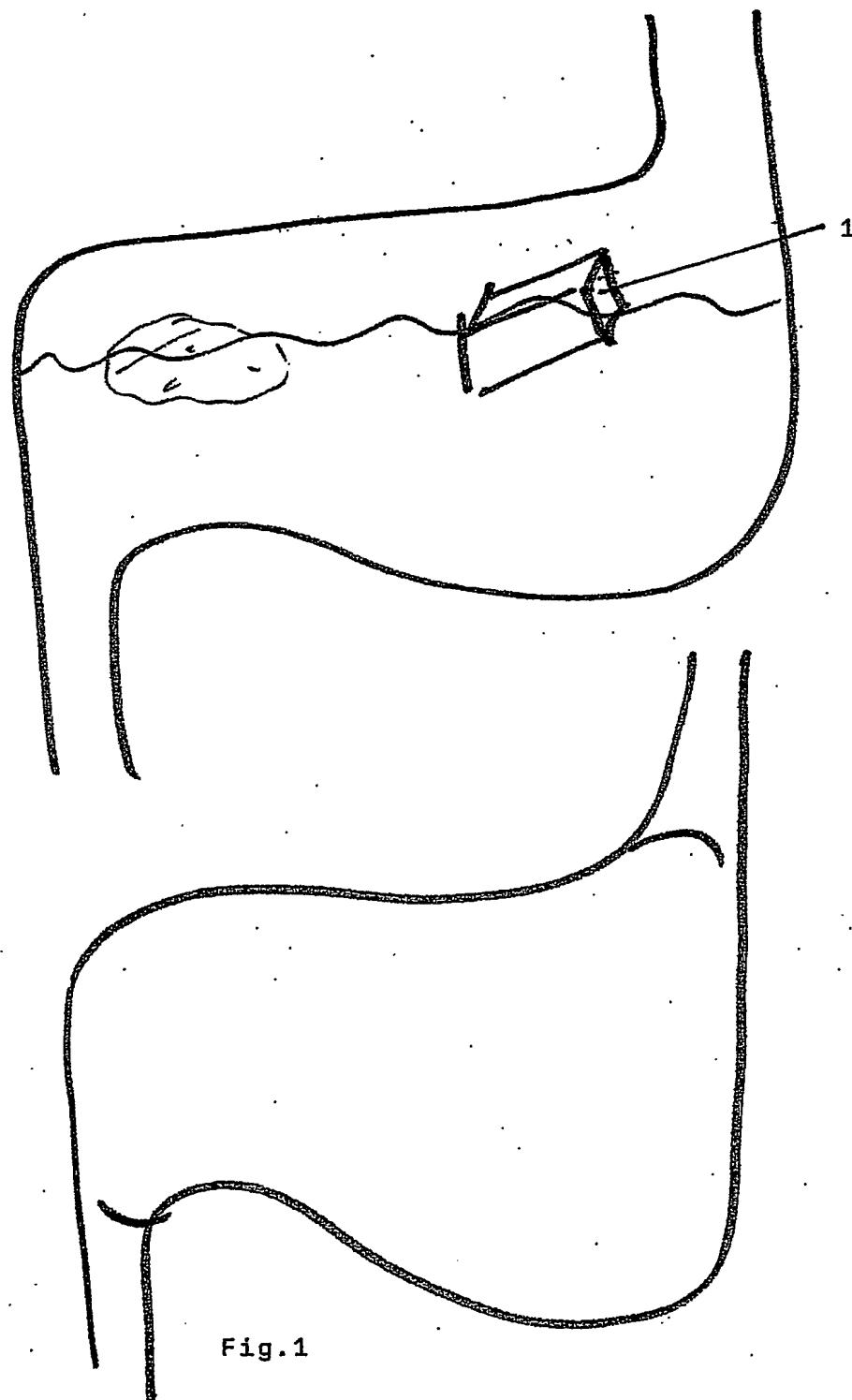


Fig. 1

2/3

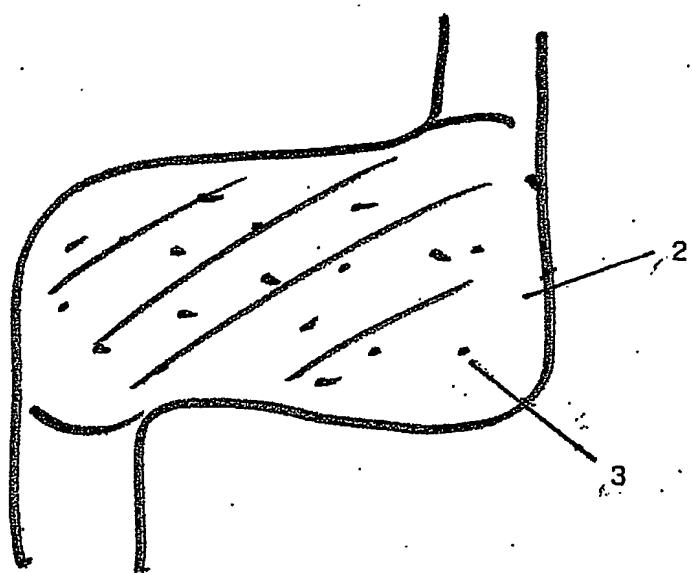
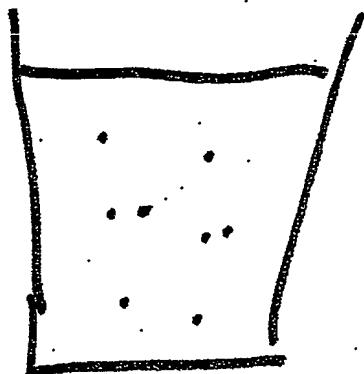


Fig. 2

5

3/3

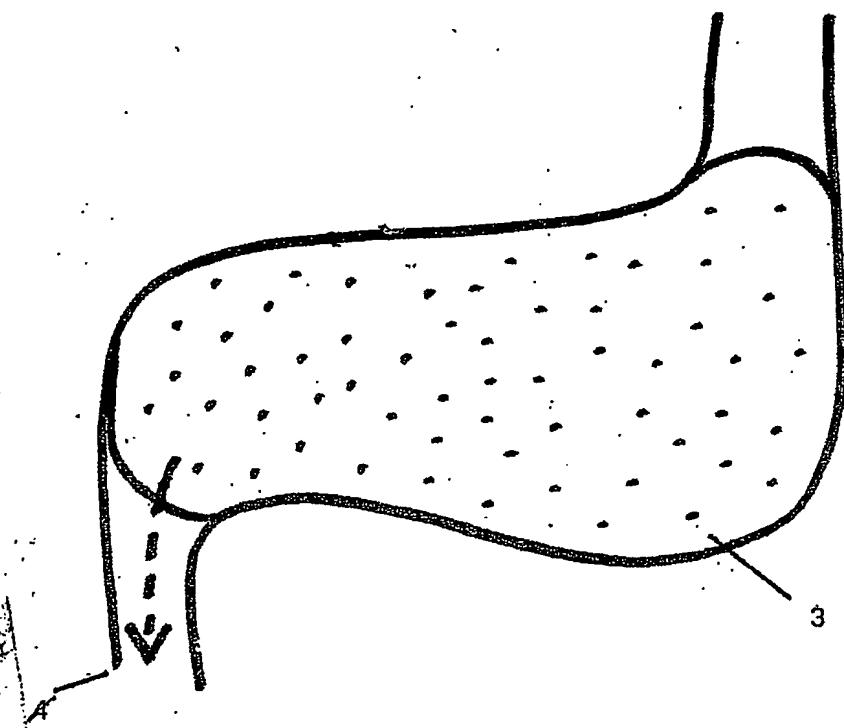


Fig. 3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.